

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 5 月 2 日 (02.05.2002)

PCT

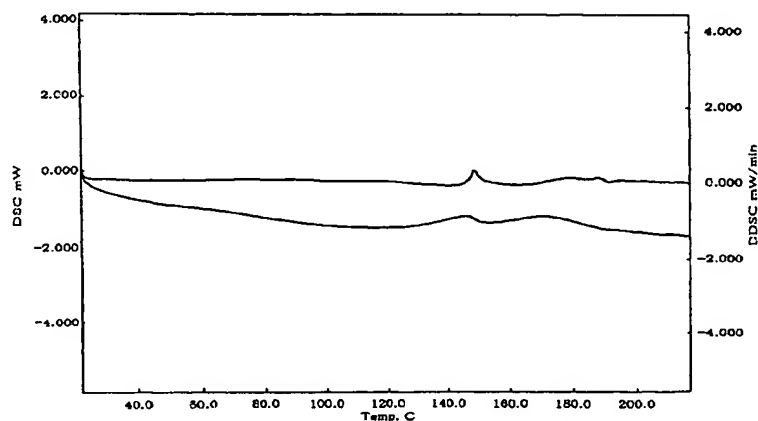
(10) 国際公開番号
WO 02/34254 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/198, 9/06, 9/16, 9/20, 9/48, 47/10, 47/32, 47/34, 47/38 // A61P 3/10
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/09291
- (22) 国際出願日: 2001 年 10 月 23 日 (23.10.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2000-324373
2000 年 10 月 24 日 (24.10.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 二宮信豪 (NINOMIYA, Nobutaka) [JP/JP]. 牧野千里 (MAKINO, Chisato) [JP/JP]. 矢吹 昭 (YABUKI, Akira) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NATEGLINIDE-CONTAINING PREPARATIONS

(54) 発明の名称: ナテグリニド含有製剤



(57) Abstract: Drug preparations containing nateglinide as the active ingredient which are quick release preparations useful as drugs for diabetes, wherein the nateglinide is in the amorphous state.

(57) 要約:

本発明は、糖尿病薬として有用な速放性製剤として、ナテグリニドを有効成分として含有する製剤であって、該ナテグリニドが非晶質化しているナテグリニド含有医薬製剤を提供する。

WO 02/34254 A1



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

ナテグリニド含有製剤

技術分野

本発明は、糖尿病薬として有用なナテグリニドの製剤、さらに詳しくはナテグリニドの速放性製剤に関する。

背景技術

ナテグリニド〔化合物名：N-（トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニル）-D-フェニルアラニン〕は経口投与により優れた血糖降下作用を示し、糖尿病治療薬として有用であることが知られている（特公平4-15221号公報）。

一方、上記ナテグリニドは難溶性薬物であり、ナテグリニド原薬充填カプセル剤、あるいは通常の錠剤などは、経口投与した場合、崩壊性が悪いため満足できる溶出が行われず、その結果ナテグリニド特有の速効短時間に血糖値を下げる（速効短時間型血糖降下剤）効果を出すことができない。ナテグリニドの特徴的な薬効を発揮するためには製剤からの薬物放出を速放化することが必要であり、そのために製剤的な工夫が必要であった。

この課題を解決する手段として、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを添加した製剤が提案されている（特許第2508949号公報）。

ところで、ナテグリニドは結晶多形を有するが、上記の製剤化方法により崩壊性を上げ溶出速度を増すことは、安定なH型晶及び準安定型結晶形においては有効であるが、ナテグリニドの全ての結晶形において有効とは言えない。

また、最も安定であるナテグリニドH型晶と準安定結晶以外の結晶形のナテグ

リニドを用いた場合、製剤製造中や製剤保存中に結晶転移が起こることが知られている。一般的に医薬品製剤製造中、あるいは保存中において薬物の結晶形転移は起きないことが望ましい。

発明の開示

本発明は、ナテグリニド含有製剤として、薬物溶出速度が良好であり、かつ製剤製造中あるいは保存中に結晶形への転移が起きない、非晶質化されているナテグリニドを含有する医薬製剤を提供することを目的とするものである。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、ナテグリニド結晶を製剤内等において非晶質化させることにより溶出性を改善することが可能となることを見だし本発明を完成した。本発明の方法によれば、いかなる結晶多形のナテグリニドを用いても、薬物溶出速度が良好で、かつ製剤製造中、あるいは保存中に結晶形転移が観察されない、速放性ナテグリニド製剤を提供することが可能である。本発明は、基本的には、ナテグリニドを有効成分として含有する製剤において、ナテグリニドが非晶質化している製剤に関する発明であり、以下の各発明を包含する。

- (1) 非晶質化ナテグリニドを有効成分として含有するナテグリニド含有医薬製剤。
- (2) 前記非晶質化しているナテグリニドが、ナテグリニドの溶媒溶液より溶媒除去法により製造されたものである(1)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。
- (3) 前記溶媒除去法における溶媒がエタノール-水の混合溶媒である(2)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。
- (4) 前記非晶質化しているナテグリニドが、高いズリ応力を加えることにより製造されたものである(1)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。
- (5) 前記非晶質化しているナテグリニドが、熔融造粒法により製造されたもので

ある(1)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(6) 前記製剤が、親水性基剤が担体として配合されている(2)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(7) 前記親水性基剤が、水溶性高分子、水膨潤性高分子、糖アルコール及び塩からなる群から選ばれる(6)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(8) 前記水溶性高分子又は水膨潤性高分子が、ポリビニルピロリドン誘導体、多糖誘導体、ポリアクリル酸誘導体、ポリ乳酸誘導体、ポリオキシエチレン誘導体、ポリビニルアルコール誘導体及び界面活性剤からなる群から選ばれる(7)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(9) 前記多糖誘導体が、メチルセルロースSM—4、ヒドロキシプロピルセルロースSL及びヒドロキシプロピルセルロースSSLから選ばれる(8)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(10) 前記ポリオキシエチレン誘導体が、ポリエチレングリコールである(8)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(11) 前記糖アルコールが、ソルビトール、キシリトール及びマンニトールから選ばれる(7)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(12) 前記水膨潤性高分子が、クロスボイドン(コリドンCL—M)である(7)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(13) 前記製剤が、前記非晶質化しているナテグリニドを含有する錠剤である(1)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(14) 前記製剤が、ナテグリニドが溶解している液を充填してなるカプセル剤である(1)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(15) 前記ナテグリニドを溶解している液が、水溶性高分子又は界面活性剤のいずれかである(14)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(16) 前記ナテグリニドを溶解させる水溶性高分子又は界面活性剤がポリオキシ

エチレン誘導体である(15)項記載のナテグリニド含有医薬製剤。

(17) 水溶性高分子、水膨潤性高分子、糖アルコール及び塩からなる群から選ばれる親水性基剤と共に、ナテグリニド結晶を薬理学的に許容される溶媒に溶解させる工程、及び

得られた溶液を、流動層造粒法、高速攪拌造粒法、スプレードライ法、コーティング法からなる群から選ばれる方法に供することにより非晶質化ナテグリニドを顆粒化する工程

を含む非晶質化ナテグリニド含有製剤の製造方法。

(18) 水溶性高分子、水膨潤性高分子、糖アルコール及び塩からなる群から選ばれる親水性基剤とナテグリニド結晶とを混合する工程、及び

得られた混合物にズリ応力を与える工程

を含む非晶質化ナテグリニド含有製剤の製造方法。

(19) 水溶性高分子、水膨潤性高分子、糖アルコール及び塩からなる群から選ばれる親水性基剤とナテグリニド結晶とを混合する工程、及び

得られた混合物を加熱溶融混練し、冷却粉碎する工程

を含む非晶質化ナテグリニド含有製剤の製造方法。

(20) ナテグリニド結晶を、薬理学的に許容される液状添加剤に溶解させることを含む非晶質化ナテグリニド含有製剤の製造方法。

図面の簡単な説明

図1は、ナテグリニド非晶質化錠剤のDSCパターンである。

図2は、ナテグリニドB型原薬のDSCパターンである。

図3は、ナテグリニドH型原薬のDSCパターンである。

図4は、ナテグリニド非晶質化錠剤の50℃、アルミパック包装1週間保存後のDSCパターンである。

図5は、ナテグリニド非晶質化錠剤の40℃、75%アルミパック包装1カ月保存後のDSCパターンである。

図6は、実施例2～3と比較例1～3の各製剤の溶出プロファイル比較図である。

図7は、ナテグリニド錠剤をビーグル犬に食前5分投与したときのナテグリニド血漿中濃度推移である。平均±SE、n=3。

図8は、ナテグリニド錠剤をビーグル犬に食前5分投与したときの血糖値推移である。平均±SE、n=3。

図9は、40℃、75%RH、6カ月、アルミパック保存されたナテグリニド非晶質化錠剤のDSCパターンである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の医薬製剤に含まれる非晶質化されているナテグリニドの原料となるナテグリニドは、特公平4-15221号公報記載の方法等にしたがって合成することができるものであり、その結晶形については特に限定されない。

ナテグリニドを非晶質化させて製剤化する方法としては、例えば溶媒除去法、高いズリ応力を加えることによる方法、溶融造粒法、薬学的に許容される溶剤に溶解する方法等が挙げられるが、ナテグリニドを非晶質化できる方法であれば他の方法であってもよい。なお、これらの製法のなかで、製造の容易性などの観点から溶媒除去法、薬学的に許容される溶剤に溶解する方法等が好ましい。また、非晶質化させる場合において、担体を用いなくても目的を達成することができる。

ナテグリニドを非晶質化させるための担体としては親水性基剤が好ましい。親水性基剤としては、水溶性高分子、水膨潤性高分子、糖アルコール、塩類等が挙げられるが、担体としては、ナテグリニドを非晶質化でき、かつ水中で急速に溶

解あるいは膨潤できるようなものであればよい。添加量としては、薬物に対して 0.1 倍重量以上添加するのが好ましい。望ましくは、ナテグリニドに対して 0.1～100 倍重量が好ましく、0.1～50 倍重量がより好ましい。

ナテグリニドを溶解させるための溶剤としては、薬学的に許容され、かつ 37℃付近で液体であることが好ましい。このような溶剤としては、水溶性高分子、界面活性剤等が挙げられる。溶剤は薬物に対して 0.1 倍重量以上添加するのが好ましい。望ましくは、ナテグリニドに対して 0.1～1000 倍重量が好ましく、0.1～100 倍重量がより好ましい。ナテグリニドを非晶質化させるための担体に対しては、0～100 倍重量が好ましく、0～50 倍重量がより好ましい。

本発明の医薬製剤に使用する非晶質化しているナテグリニドを得るための溶媒除去法とは、薬物と非晶質化させるための担体とを溶剤に溶解させ、その後溶剤を除去することにより薬物を非晶質化させる方法である。溶剤としては、薬物と担体が溶解できるのであれば、水系、有機溶剤系、それらの混合系のいずれであってもよい。具体的には、メタノール、エタノール及びイソプロピルアルコール等のアルコール、アセトン及びメチルエチルケトン等のケトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の環状エーテル、及びアセトニトリル等があげられる。このうち、エタノールが好ましい。水と有機溶媒との混合系を使用する場合、両者の比（質量比）は、水：有機溶媒＝99：1～1：99であるのが好ましく、90：10～10：90であるのがより好ましい。

溶媒除去法の例としては、薬物と水溶性高分子等のナテグリニドを非晶質化させるための担体とをエタノール等の溶媒に溶解させた溶液を、真空乾燥及びエバポレーション等にして溶媒を除去する方法があげられる。溶媒を除去するときの条件は、非晶質化ナテグリニドが安定に存在できる範囲であれば特に限定されない。また、非晶質化させるための担体を用いずに、ナテグリニドと前記溶媒と

を用いて上記操作を行っても良い。このようにして得られた非晶質化ナテグリニドを、さらに流動層造粒法、高速攪拌造粒法、スプレードライ法、コーティング法などに供することにより、非晶質化ナテグリニド顆粒を得ることができる。或いは、ナテグリニドとナテグリニドを非晶質化させるための担体とを溶媒に溶解させた溶液から溶媒を除去することなく、そのまま流動層造粒法、高速攪拌造粒法、スプレードライ法、コーティング法などに供し、直接顆粒状のナテグリニド含有製剤を得ることもできる。流動層造粒法等の条件は、非晶質化ナテグリニドが安定に存在できる範囲であれば特に限定されない。また、ナテグリニド単独で上記操作を行っても良い。この顆粒をそのまま顆粒剤とすることも可能であるが、更に打錠することにより錠剤とする等も可能であり、本発明のナテグリニド含有製剤の剤形は特に限定されない。

高いズリ応力を加えることにより製剤を製造する方法とは、薬物と非晶質化するための担体の混合物に適当な方法で高いズリ応力を加えることにより薬物を非晶質化させる方法である。適用するズリ応力としては、非晶質化ナテグリニドが安定に存在できる範囲であれば特に限定されない。また、ナテグリニド単独で上記操作を行っても良い。

例えば、薬物と水溶性高分子とを混合し、その後、超遠心粉碎器による混合粉碎処理、あるいは、押し出し造粒機などを用いて高いズリ応力を加える処理等を施して薬物の非晶質化顆粒を得る方法がある。この顆粒をそのまま顆粒剤とすることも可能であるが、更に打錠することにより錠剤とする等も可能であり、本発明のナテグリニド含有製剤の剤形は特に限定されない。

溶融造粒法とは、薬物と非晶質化するための担体の混合物を加熱溶融させた後、冷却固化することにより薬物を非晶質化させる方法である。

例えば、薬物と水溶性高分子とを加熱可能な万能混合攪拌機などに入れ、加熱溶融混練し、その後冷却、粉碎し、薬物の非晶質化顆粒を得る。この顆粒をその

まま顆粒剤とすることも可能であるが、非晶質化されている状態が維持されている限り、本発明のナテグリニド含有製剤の剤形は特に限定されない。なお、上記操作はナテグリニド単独で行っても良い。

薬学的に許容される液状添加剤に溶解する方法とは、薬物を薬学的に許容される液状添加剤に溶解させることにより薬物を非晶質化させる方法である。

例えば、37℃で液体である水溶性高分子に薬物を溶解させて溶液を得る方法が挙げられる。この溶液を硬カプセルに充填するか、あるいはソフトカプセルに充填して、液充填カプセル剤とすることができる。

本発明の非晶質化されているナテグリニド含有製剤は、さらに親水性基剤を配合することができる。親水性基剤としては、水溶性高分子、水膨潤性高分子、糖アルコール及び塩類等が挙げられる。このような親水性基剤は、上述したナテグリニドを非晶質化するための担体と同じものを使用することもできるし、異なるものを使用することもできる。

水溶性高分子又は水膨潤性高分子の例としてはポリビニルピロリドン誘導体、多糖誘導体、ポリアクリル酸誘導体、ポリ乳酸誘導体、ポリオキシエチレン誘導体、ポリビニルアルコール誘導体及び界面活性剤などが挙げられる。

上記ポリビニルピロリドン誘導体としては、架橋型のポリビニルピロリドン、より具体的にはクロスボイドン（コリドンCL-M、BASF社）等があげられる。

上記親水性基剤としての多糖誘導体としては、セルロース誘導体等があげられる。例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等があげられる。より具体的にはメチルセルロースSM-4、ヒドロキシプロピルセルロースSL、ヒドロキシプロピルセルロースSSLなどが挙げられる。

ポリアクリル酸誘導体としては、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コ

ポリマーS、メタクリル酸コポリマーLD（Rohm社）等があげられる。

ポリ乳酸誘導体としては、分子量17000～24000の乳酸・グリコール酸共重合体（1：1）等があげられる。

ポリオキシエチレン誘導体の例としては、ポリエチレングリコールが好ましい。特に、分子量200～20000、より好ましくは200～6000のポリエチレングリコールが好ましい。具体的には、マクロゴール300・400・600・1000・1500・4000・6000等があげられる。

ポリビニルアルコール誘導体としては、ポリビニルアルコール（完全けん化物）、ポリビニルアルコール（部分けん化物）等があげられる。

界面活性剤としては、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム等があげられる。

水膨潤性高分子としては、クロスボイドン（コリドンCL-M）が好ましい。

糖アルコールとしては、ソルビトール、キシリトール及びマンニトール等が挙げられる。このうち、マンニトールが好ましい。

塩類としては、塩化ナトリウム、リン酸塩、クエン酸塩等があげられる。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1：非晶質化されているナテグリニドの製造

ナテグリニドB型結晶4g、ポリビニルピロリドン32gをエタノールに溶解させ、エバポレーションにてエタノールを除去後（60℃）、60℃で3時間以上真空乾燥を行った。得られた固形物を乳鉢で粉碎し、ナテグリニド固体分散体36gを得た。

実施例2：非晶質化錠剤の製造

ナテグリニド（B型結晶）60 g、ヒドロキシプロピルセルロース4 g、クロスボドン（コリドンCL-M、BASF社）60 gをエタノール160 gに溶解、懸濁させて結合液とした。流動層造粒機（FLO-1型、フロイント産業）にクロスボドン（コリドンCL-M、BASF社）180 g、結晶セルロース96 gを入れ、混合後、前述の結合液をスプレーして流動層造粒（吸気温度：80℃、スプレー速度4.9 g/min、スプレー圧力：1.8 kgf/cm²）を行った。

得られた造粒顆粒250 gとステアリン酸マグネシウム3.8 gをV型混合機で混合し、打錠用顆粒を得た。ロータリー型打錠機（HT-AP15-ssII、畑鉄工所）で8mmφ-14R2rの杵を用いて打錠を行い、素錠253.8 gを得た（素錠重量：203.1 mg）。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース80 g、マクロゴール6000を15 g、タルク24 g、酸化チタン5 gを水876 gに溶解、懸濁しコーティング液を調製した。錠剤コーティング機（「ハイコーターミニ」、フロイント産業）に前記素錠300 gを仕込み、素錠1錠に対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが2.54 mgコーティングされるようにコーティングし、コーティング錠剤303.8 gを得た。

また、上記で製造した錠剤をアルミパック包装し、50℃で1週間、あるいは40℃、75%RHで1ヶ月保存することによって保存試験を行った。

実施例3：液充填カプセル剤の製造

ナテグリニド186 mg、マクロゴール400を1456 mg、ポリソルベート80を1456 mgをスターラーで溶解するまで室温で混合し、澄明なナテグリニド溶液を調製した。得られた薬液500 mgを0号カプセルに充填し、液充填カプセル剤を得た（ナテグリニド：30 mg）。

比較例1：原薬充填カプセル剤1の製造

ナテグリニド原薬（B型結晶）300mgをゼラチンカプセル（2号）に充填して、ナテグリニドB型原薬充填カプセル剤を得た。

比較例2：原薬充填カプセル剤2の製造

ナテグリニド原薬（H型結晶）30mgをゼラチンカプセル（2号）に充填して、ナテグリニドH型原薬充填カプセル剤を得た。

比較例3：ナテグリニドH型晶を用いた錠剤の製造

ナテグリニド（H型結晶）を用いて、特開平10-194969号公報記載の実施例1に準じて7mm Φ -9R2rの素錠（重量120mg）を得、さらにコーティングを行ってナテグリニドH型結晶含有コーティング錠剤を得た。

実施例4：DSCの測定

実施例2で製造した錠剤をめのう乳鉢にて粉碎し、その粉体約10mgを銀製パンに入れ銀製の蓋で密閉した後、SII製DSC測定装置（型）を用いて、25℃から250℃まで、昇温速度：5℃/分でDSCを測定した結果（図1）を示し、ナテグリニドB型原薬についての測定結果（図2）及びナテグリニドH型原薬の測定結果（図3）と比較した。図1～図3より明らかなように、実施例2で製造した錠剤は、ナテグリニド結晶特有の吸収を示さず非晶質であることが確認された。

一方、実施例2の製剤を保存試験したサンプルを上記と同様の方法で測定したが、得られたDSCチャート（図4）及び（図5）は保存試験前と同様で、ナテグリニドは結晶化せず非晶質であること（結晶形の転移はない）が確認された。

実施例5：溶出率の測定

実施例2及び実施例3で製造した製剤を日本薬局方（以下、局方と略す）第13局パドル法（毎分50回転）を用いて、日本薬局方崩壊試験法第2液900mL中における溶出性を評価した。その結果を図6に示す。また、比較例1～比較例3で製造した製剤を上記と同様に測定した。その結果を図6に示す。

図6から明らかなように、実施例2及び実施例3で製造したナテグリニドを非晶質化させた錠剤及び液充填カプセル剤の溶出速度は、比較例1及び比較例2で製造した原薬充填カプセル剤に比べて改善されていることがわかる。また、非晶質化させた錠剤及び液充填カプセル剤の各時点における平均溶出率は比較例3のナテグリニド錠剤（H型結晶使用錠剤）と同等な溶出性を示すことが確認された。

一方、実施例2で製造した製剤及び保存試験を行った製剤の溶出性を局方第13局パドル法（毎分50回転、30分後）を用いて、日本薬局方崩壊試験法第2液500mL中で評価した結果を表1に示す。表1から明らかなように、保存前後で溶出率に変化は観察されなかった。

表1

試験サンプル	保存前	50℃、1週間	40℃、湿度75%、1カ月
溶出率(%)	93	95	91

実施例6：ビーグル犬を用いた経口吸収性評価

実施例2で得られたナテグリニド非晶質化錠剤及び比較例3で得られたナテグリニドH型晶錠剤をビーグル犬に食直前5分前投与した時のナテグリニド血漿中濃度推移、血糖値推移、及び体内動態パラメータを評価した。その結果を図7及び8、及び表2に示す。

ナテグリニド非晶質化錠剤はナテグリニドH型晶錠剤と同等以上の経口吸収性、及び薬効を示すことが明らかとなった。

表2 ナテグリニド錠剤をビーグル犬に食前5分投与したときの体内動態パラメータ (n=3)

	AUC[$\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$]	Cmax[$\mu\text{g/mL}$]	Tmax[hr]
ナテグリニドH型晶錠剤	20.53	8.93	0.38
ナテグリニド非晶質化錠剤	22.29	9.46	0.38

実施例 7：ナテグリニド非晶質化錠剤の保存安定性評価

実施例 2 で得られたナテグリニド非晶質化錠剤をアルミパック包装し、40℃、75%RH で 6 カ月保存した。溶出性を局方第 13 局パドル法（毎分 50 回転、30 分後）を用いて、局方崩壊試験法第 2 液 500 mL 中で評価した結果を表 3 に、DSC チャートを図 9 に示す。

保存前後において、溶出率、DSC パターンとも変化は観察されなかった。ナテグリニド非晶質化錠剤は保存安定性が良好である製剤であると言える。

表 3 保存前後における溶出率比較

錠剤	溶出率	
	初期	40℃, 75%, 6M
ナテグリニド非晶質化錠剤	93(93-94)	101(99-104)

各図及び表 1 の結果から明らかなように、本発明の製剤に使用する非晶質のナテグリニドは製剤製造中及び保存中にも結晶形への転移を起こさないものであり、かかる非晶質のナテグリニドを使用する製剤に関する本発明によれば、糖尿病薬として有用なナテグリニドを結晶形ではない状態で含有しながら、結晶形ナテグリニドを含有する製剤と同様に高い溶出性を示す製剤を提供することが可能である。

請求の範囲

1. 非晶質化ナテグリニドを有効成分として含有するナテグリニド含有医薬製剤。
。
2. 前記非晶質化しているナテグリニドが、ナテグリニドの溶媒溶液より溶媒除去法により製造されたものである請求項1記載のナテグリニド含有医薬製剤。
3. 前記溶媒除去法における溶媒がエタノール-水の混合溶媒である請求項2記載のナテグリニド含有医薬製剤。
4. 前記非晶質化しているナテグリニドが、高いズリ応力を加えることにより製造されたものである請求項1記載のナテグリニド含有医薬製剤。
5. 前記非晶質化しているナテグリニドが、溶融造粒法により製造されたものである請求項1記載のナテグリニド含有医薬製剤。
6. 前記製剤が、親水性基剤を担体として配合している請求項2記載のナテグリニド含有医薬製剤。
7. 前記親水性基剤が、水溶性高分子、水膨潤性高分子、糖アルコール及び塩からなる群から選ばれる請求項6記載のナテグリニド含有医薬製剤。
8. 前記水溶性高分子又は水膨潤性高分子が、ポリビニルピロリドン誘導体、多糖誘導体、ポリアクリル酸誘導体、ポリ乳酸誘導体、ポリオキシエチレン誘導体、ポリビニルアルコール誘導体及び界面活性剤からなる群から選ばれる請求項7記載のナテグリニド含有医薬製剤。
9. 前記多糖誘導体が、メチルセルロースSM-4、ヒドロキシプロピルセルロースSL及びヒドロキシプロピルセルロースSSLからなる群から選ばれる請求項8記載のナテグリニド含有医薬製剤。
10. 前記ポリオキシエチレン誘導体が、ポリエチレングリコールである請求項8記載のナテグリニド含有医薬製剤。

11. 前記糖アルコールが、ソルビトール、キシリトール及びマンニトールからなる群から選ばれる請求項7記載のナテグリニド含有医薬製剤。

12. 前記水膨潤性高分子が、クロスボビドン（コリドンCL-M）である請求項7記載のナテグリニド含有医薬製剤。

13. 前記製剤が、前記非晶質化しているナテグリニドを含有する錠剤である請求項1記載のナテグリニド含有医薬製剤。

14. 前記製剤が、ナテグリニドが溶解している液を充填してなるカプセル剤である請求項1記載のナテグリニド含有医薬製剤。

15. 前記ナテグリニドを溶解している液が、水溶性高分子又は界面活性剤のいずれかである請求項14記載のナテグリニド含有医薬製剤。

16. 前記ナテグリニドを溶解させる水溶性高分子又は界面活性剤がポリオキシエチレン誘導体である請求項15記載のナテグリニド含有医薬製剤。

17. 水溶性高分子、水膨潤性高分子、糖アルコール及び塩からなる群から選ばれる親水性基剤と共に、ナテグリニド結晶を薬理学的に許容される溶媒に溶解させる工程、及び

得られた溶液を、流動層造粒法、高速攪拌造粒法、スプレードライ法、コーティング法からなる群から選ばれる方法に供することにより非晶質化ナテグリニドを顆粒化する工程

を含む非晶質化ナテグリニド含有製剤の製造方法。

18. 水溶性高分子、水膨潤性高分子、糖アルコール及び塩からなる群から選ばれる親水性基剤とナテグリニド結晶とを混合する工程、及び

得られた混合物にズリ応力を与える工程

を含む非晶質化ナテグリニド含有製剤の製造方法。

19. 水溶性高分子、水膨潤性高分子、糖アルコール及び塩からなる群から選ばれる親水性基剤とナテグリニド結晶とを混合する工程、及び

得られた混合物を加熱溶融混練し、冷却粉碎する工程
を含む非晶質化ナテグリニド含有製剤の製造方法。

20. ナテグリニド結晶を、薬理学的に許容される液状添加剤に溶解させること
を含む非晶質化ナテグリニド含有製剤の製造方法。

FIG. 1

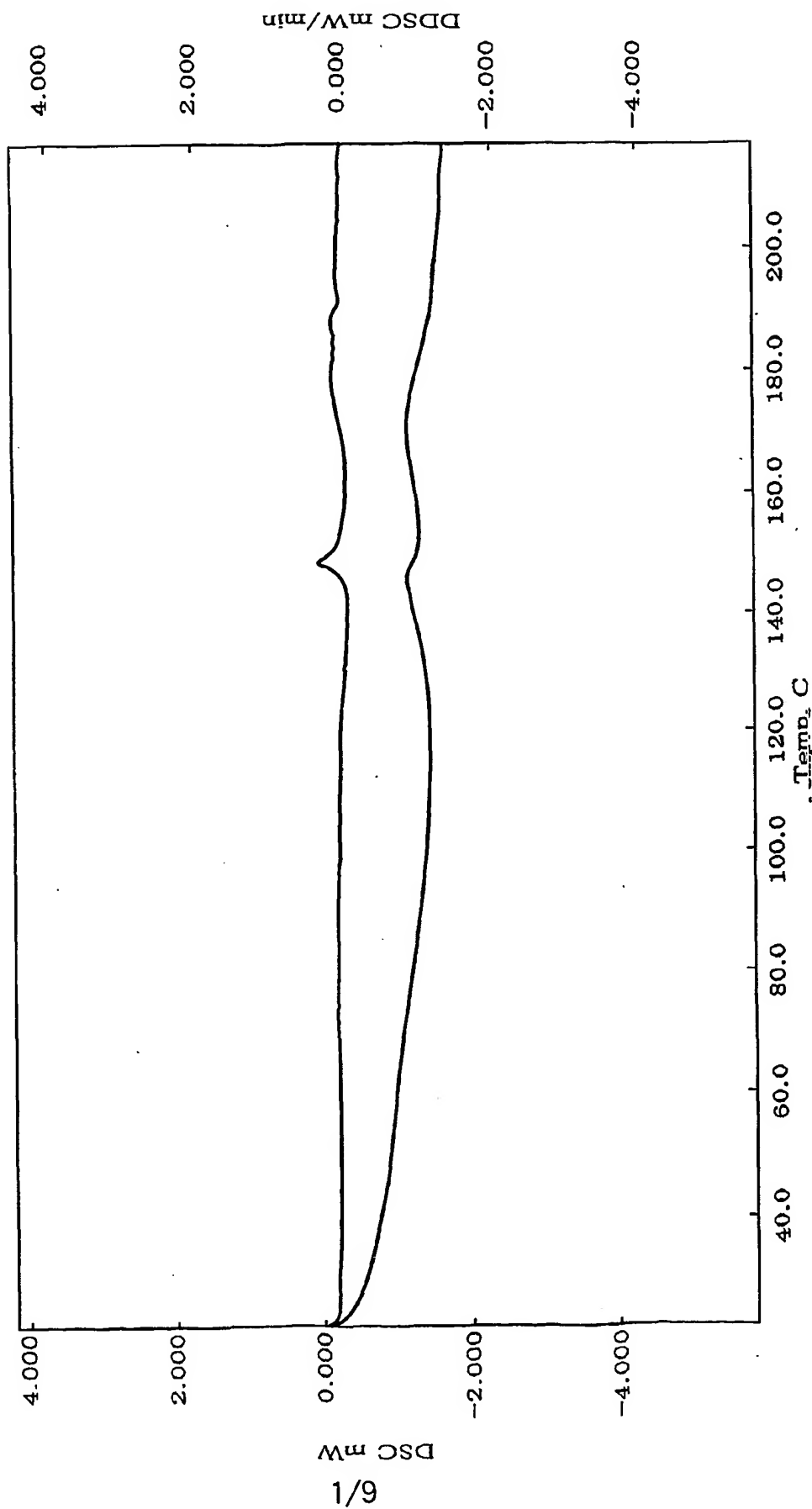
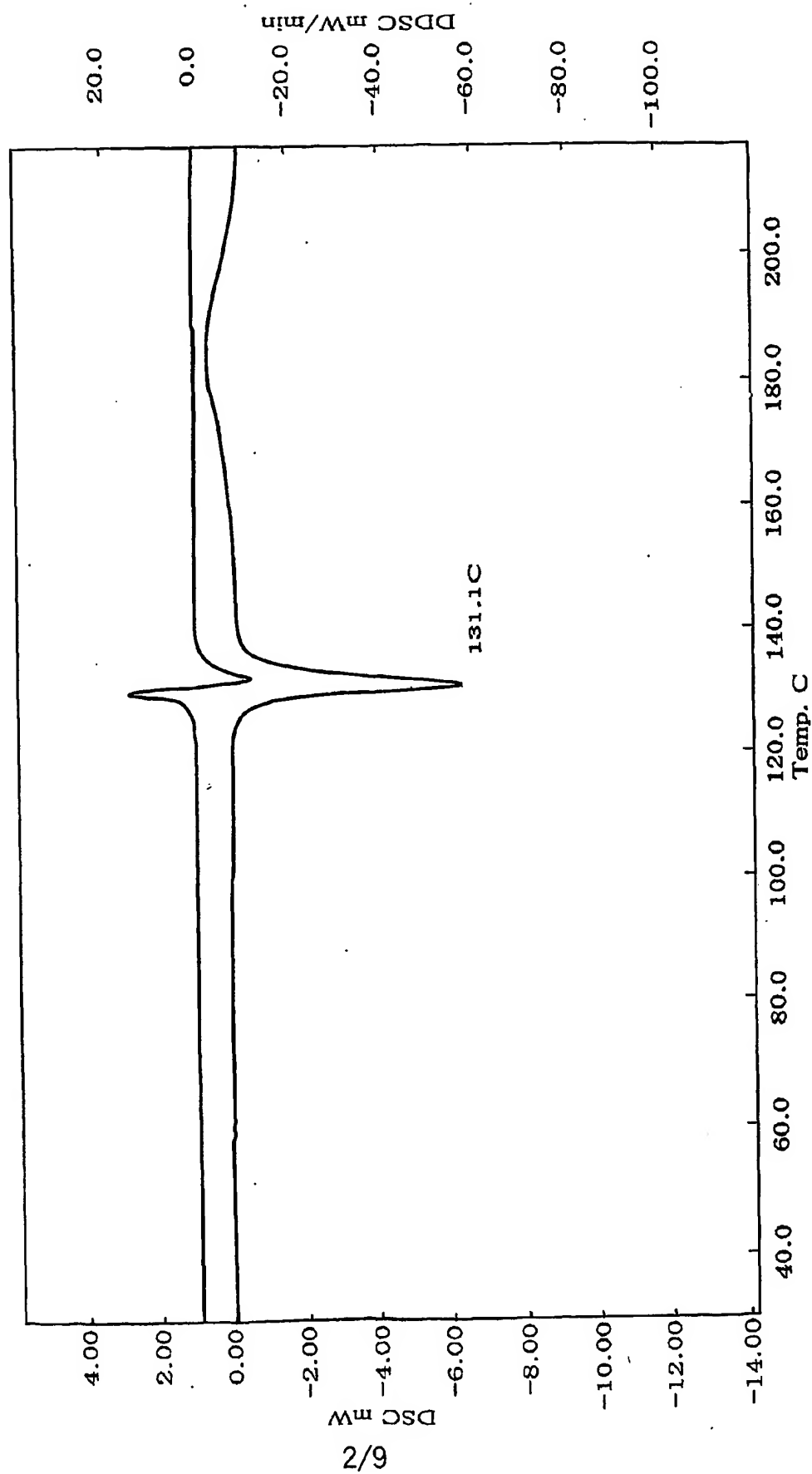


FIG. 2



DSC mW/min

20.0
0.0
-20.0
-40.0
-60.0
-80.0
-100.0

131.1C

Temp. C

DSC mW

2/9

FIG. 3

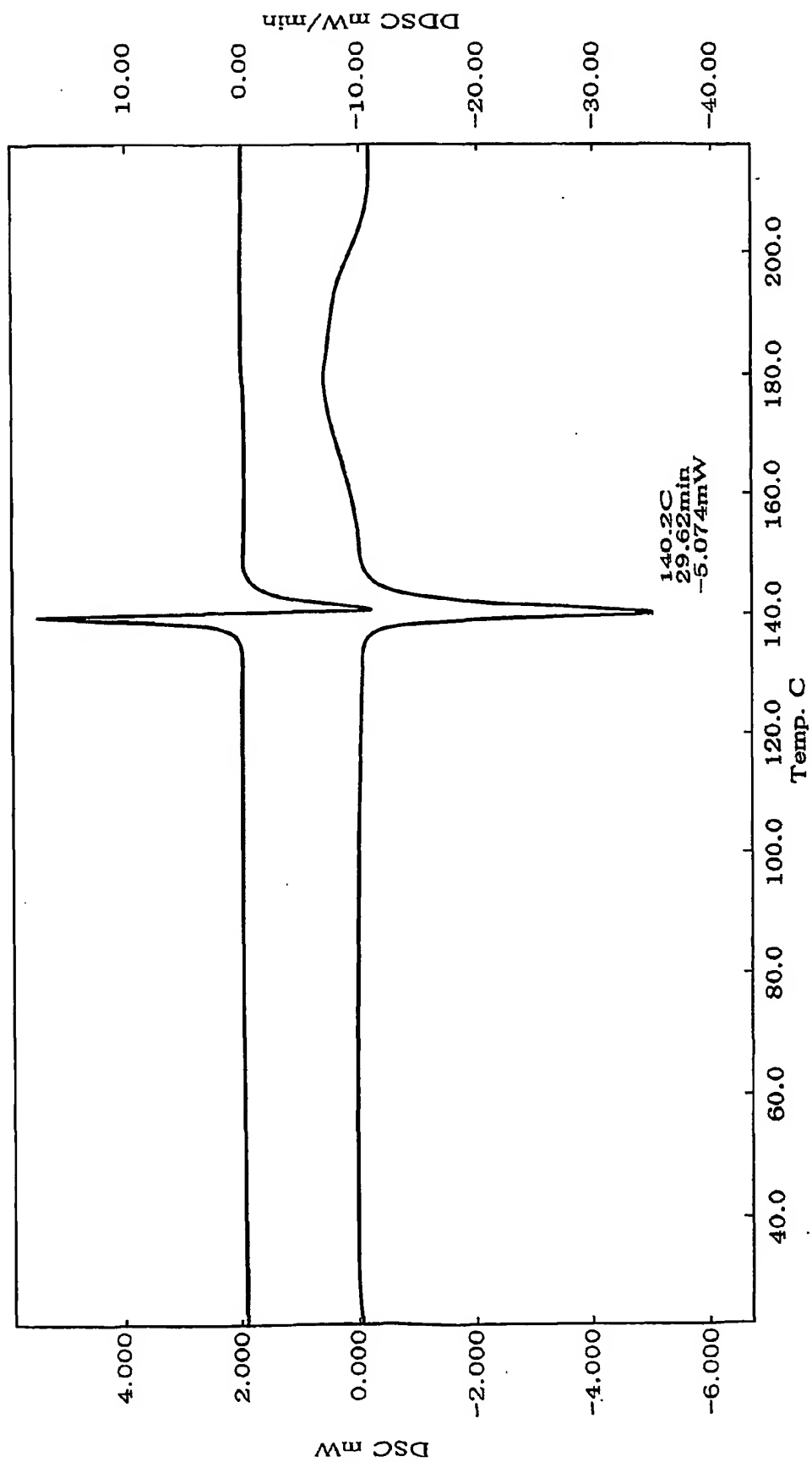


FIG.4

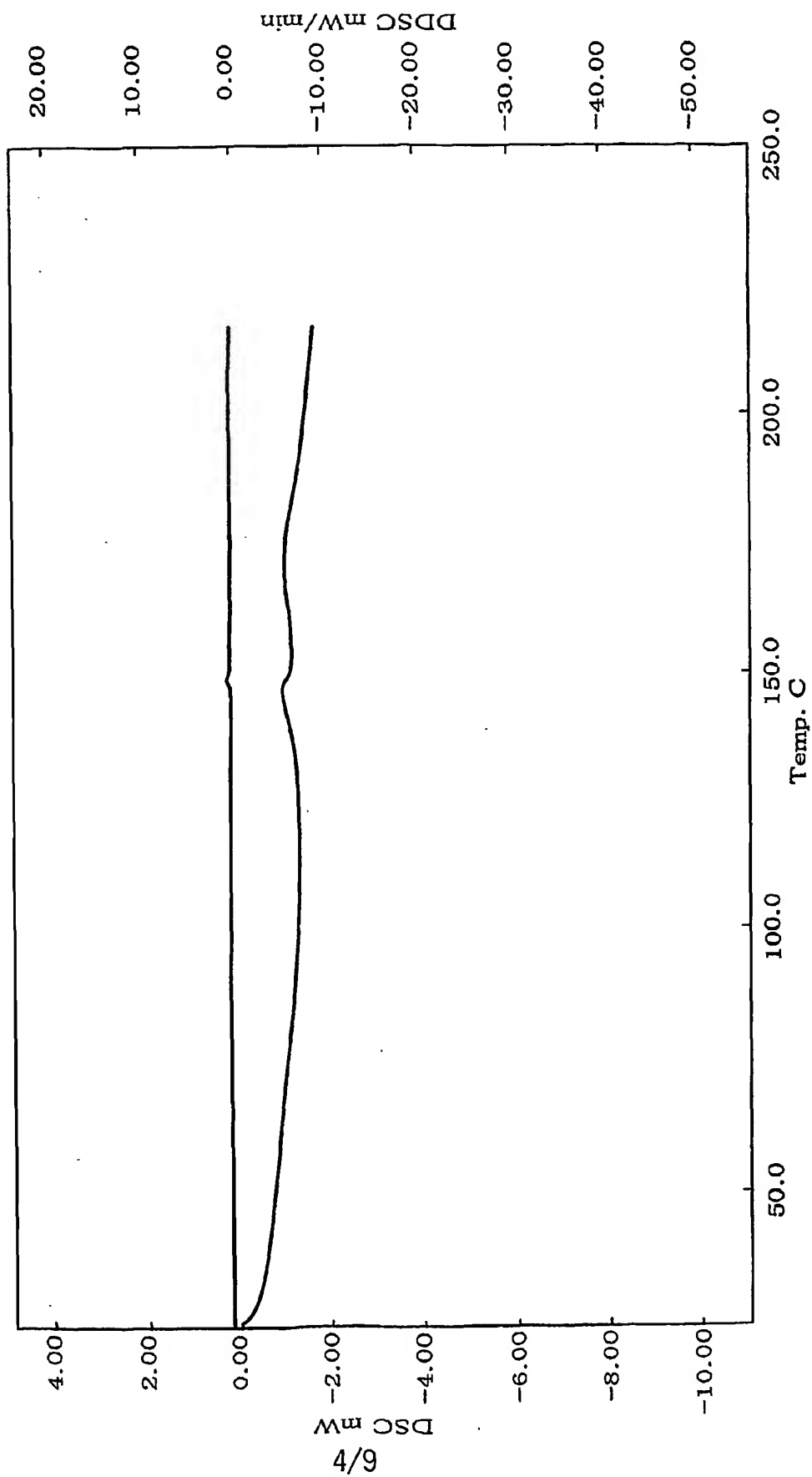


FIG. 5

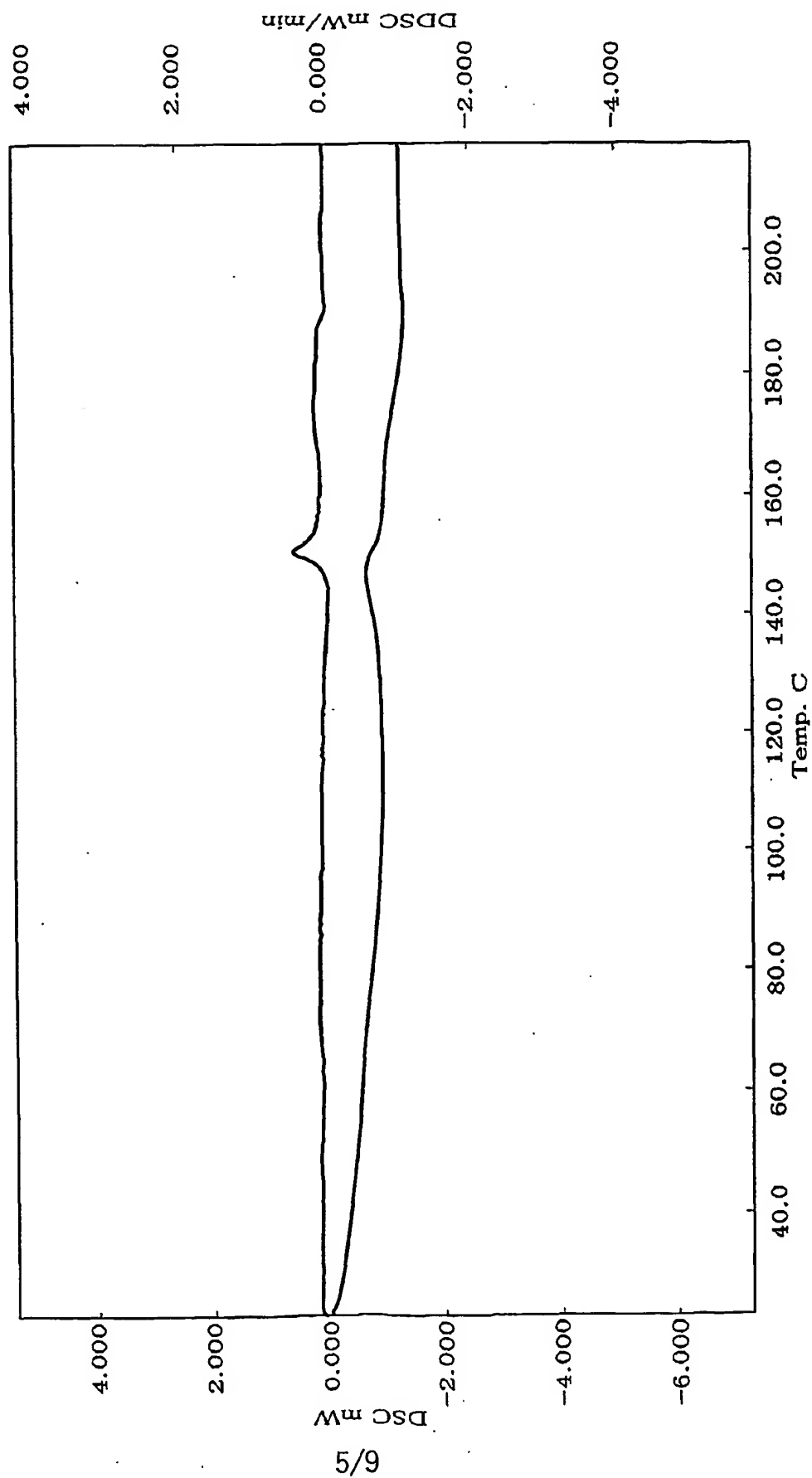


FIG. 6
JP2液溶出率

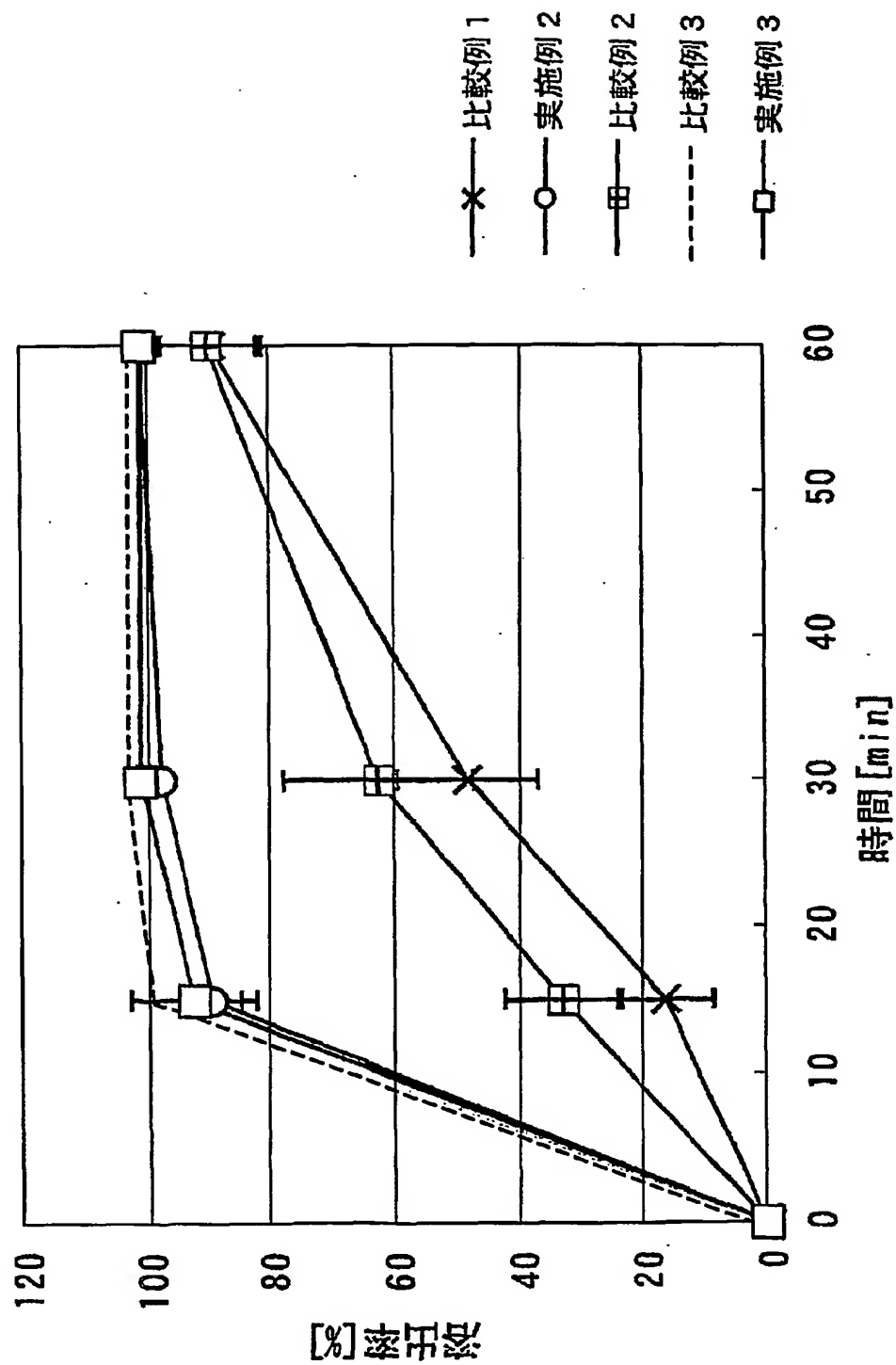


FIG. 7

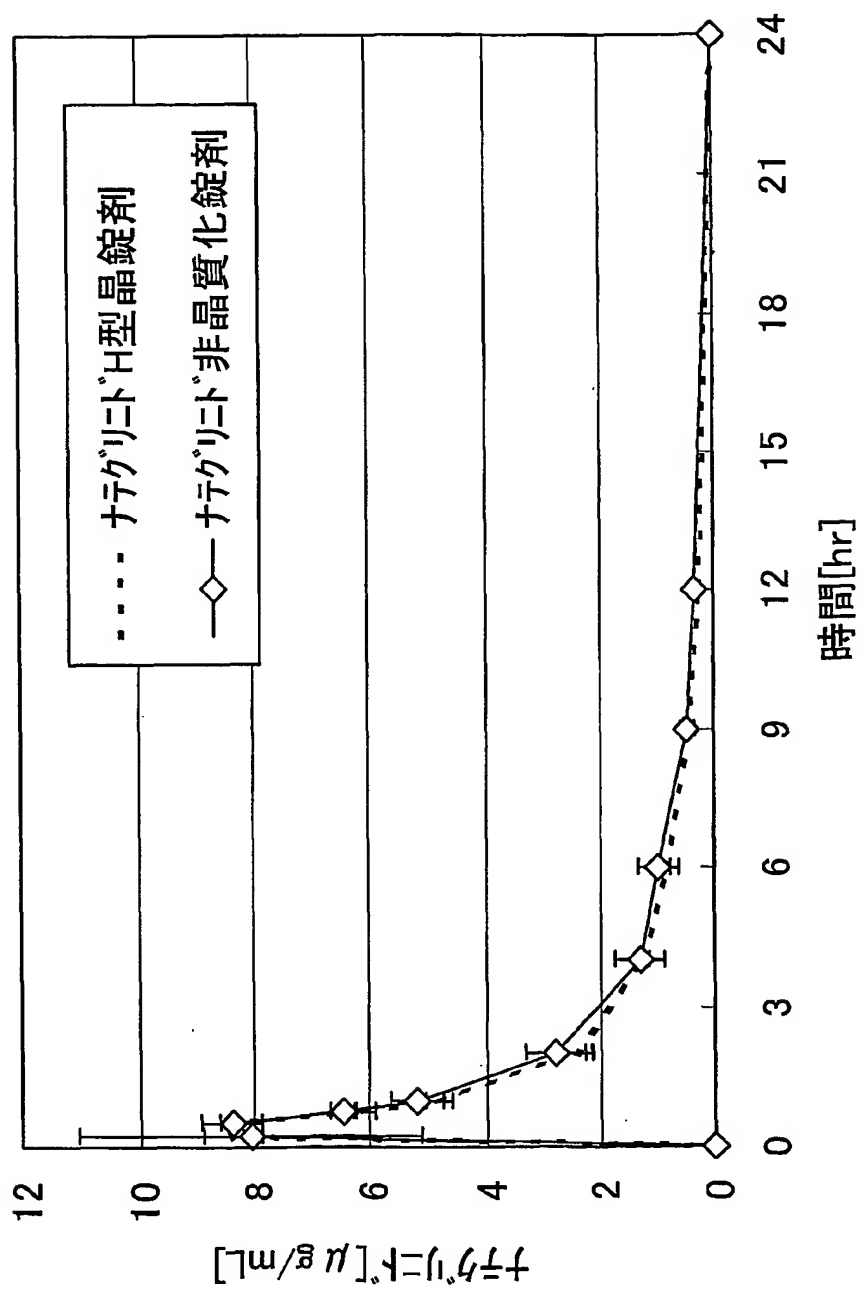


FIG. 8

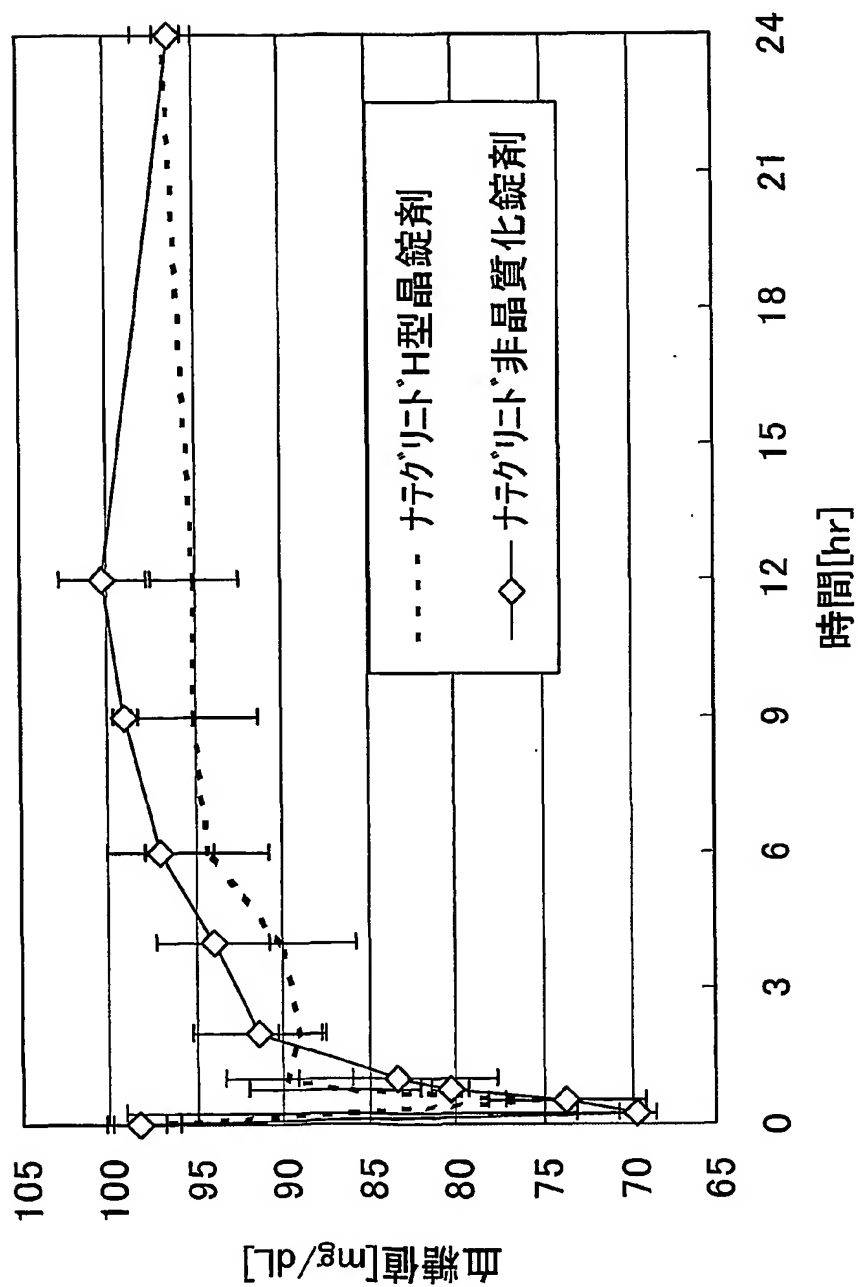
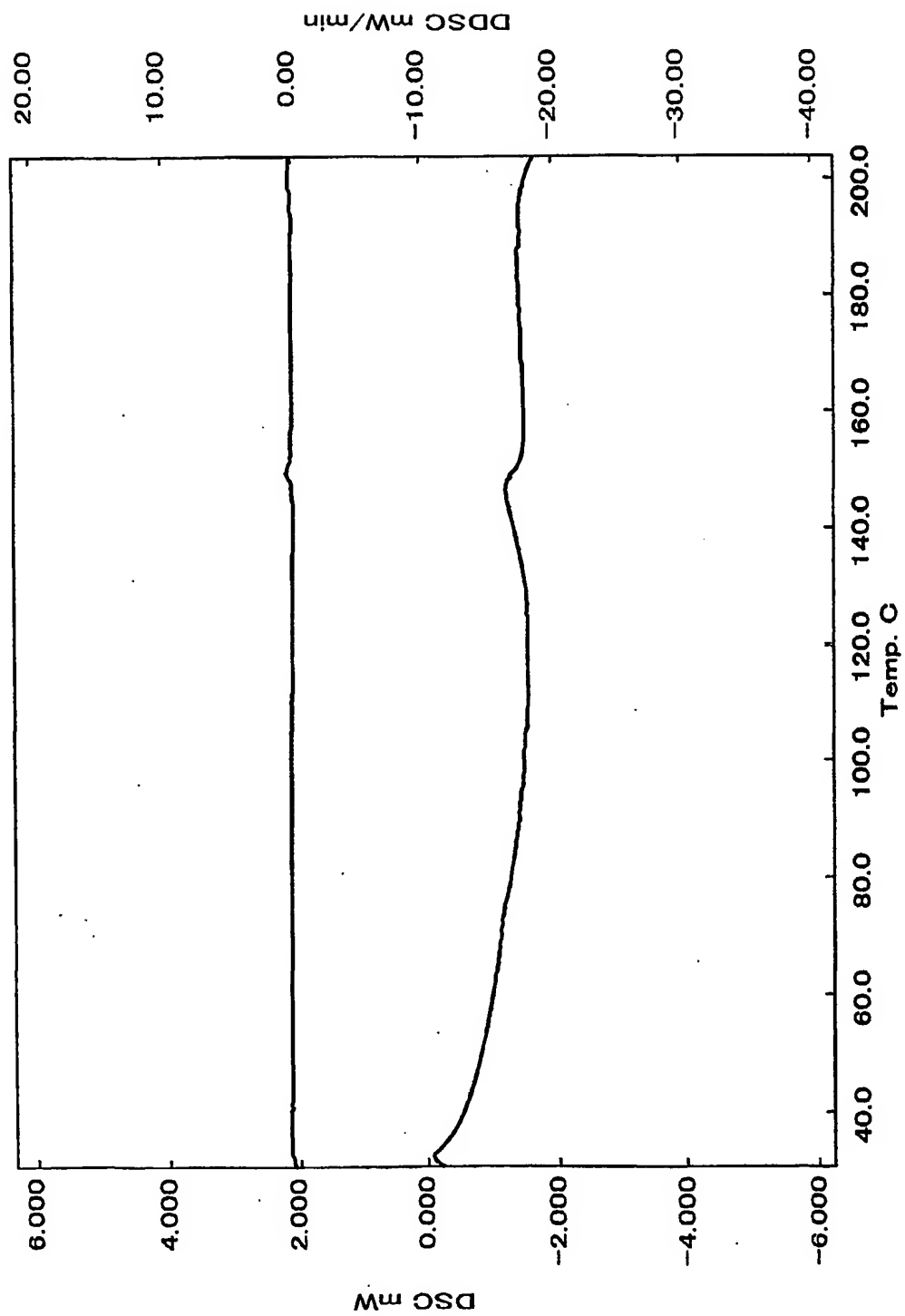


FIG. 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/198, 9/06, 9/16, 9/20, 9/48, 47/10, 47/32, 47/34, 47/38 //
A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/198, 9/06, 9/16, 9/20, 9/48, 47/10, 47/32, 47/34, 47/38 //
A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 965339 A1 (AJINOMOTO CO. INC.), 22 December, 1999 (22.12.1999) & US 9143323 A & WO 98/22105 A1 & JP 10-194969 A	1-20
A	EP 526171 A2 (AJINOMOTO CO. INC.), 03 February, 1993 (03.02.1993) & US 5463116 A & US 5488150 A & JP 5-208943 A	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 January, 2002 (07.01.02)

Date of mailing of the international search report
15 January, 2002 (15.01.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/198, 9/06, 9/16, 9/20, 9/48, 47/10, 47/32, 47/34, 47/38 // A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/198, 9/06, 9/16, 9/20, 9/48, 47/10, 47/32, 47/34, 47/38 // A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 965339 A1 (AJINOMOTO CO. INC.) 1999. 12. 22 & US 9143323 A & WO 98/22105 A1 & JP 10-194969 A	1-20
A	EP 526171 A2 (AJINOMOTO CO. INC.) 1993. 02. 03 & US 5463116 A & US 5488150 A & JP 5-208943 A	1-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 01. 02

国際調査報告の発送日

15.01.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C 9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

Implementation Example 1 (Patent p. 5, last lines)

D-Phenylalanine (24.36 g) was dissolved in water (155 g) and an aqueous 10 wt % solution of KOH (93.9 g), and acetone (70.4 g) added. trans-4-Isopropylcyclohexyl-carbonyl chloride (22.77 g) was added to this solution during 1.5 hours. In order to maintain the pH at 13.7 - 14.3 during this time, aqueous 10 wt % solution of KOH (71.8 g) was added; furthermore, cooling was applied while keeping the temperature below 15°C and a nateglinide containing acylation reaction mixture of 438.2 g was obtained.

In order to regulate the concentration, a portion (202.5 g) of the acylation reaction mixture was treated with water (12.6 ml) and acetone (11.0 g), after which a mixture of 35 wt % aqueous HCl (12.0 g) and water (60.2 g) was added during 1.5 hours. When the crystallisation slurry obtained (acetone concentration 14.6 wt %) was stirred overnight at 66°C the slurry had settled out, stirring was discontinued and the deposited crystals separated. When viewed under the microscope the state of the crystals was that of bundles of needle-like crystals. The average size of these aggregates, was about 0.2 mm width and 2.0 mm length. When examined by powder X-ray, the presence of diffraction peaks at 8.1°, 13.1°, 19.6°, 19.9° (2θ) was confirmed, which confirmed the presence of the H-form.

Comparative Example 1

An acylation mixture as in Implementation Example 1, with 8 wt % acetone, was stirred overnight at 45°C. The slurry obtained did not tend to precipitate. Under the microscope there were bundles of needles but compared to the crystals obtained in Implementation Example 1 the individual needles were small with a low degree of bundling. Their size was about 0.02 mm in width and 0.1 mm in length.

Comparative Example 2

An acylation mixture as in Implementation Example 1, with 22 wt % acetone, was stirred overnight at 73°C. but it oiled and failed to crystallise.

Implementation Examples 2 to 10 and Comparative Examples 3 to 12
(Patent p. 7)

In the experiments below the same reaction and crystallisation operations as in Implementation Example 1 were carried out, with modification of the acetone concentration and temperature of crystallisation. For each slurry as obtained in Implementation Examples 2 to 10 and Comparative Examples 3 to 12 the state of precipitation is observed and the crystals obtained are observed under a microscope.

Implementation Example 11

(Separation rating 1: acetone concentration 14%, crystallisation temperature 65°C)
In a 2KL capacity reaction-crystallisation vessel, the acylation reaction is carried out using D-phenylalanine (38.14 kg) and trans-4-isopropylcyclohexylcarbonyl chloride

(40.1 kg), and, in amounts corresponding to the proportions in Implementation Example 1, water, 10% KOH and acetone. An acylation mixture (728 kg) containing nateglinide is obtained. This reaction mixture is added to a mixture of water (249 L) and aqueous 35 wt % HCl, and acetone (62 L) then added, adjusting the total acetone concentration to 14.4 wt %. After 17 hours' stirring at 63 - 65°C, the mixture was cooled to 30°C. When the slurry obtained was examined under the microscope needle-like crystals in a state of cohesion were observed. The whole slurry (1200 L) was divided into three batches of roughly 400 L, for each of which the solid was separated from the liquid in a 36" diameter basket centrifuge. After the solid-liquid separation, the solids in the centrifuge were each washed with water (150 ? BS-from CE 13 below: Liters). (The time) from addition of the rinse liquid until there was no more filtrate was about 16 minutes. The weight of total moist solid obtained from separation in three batches was 104.9 kg, and the average loss in weight after drying at 105°C for 2 hours was 35.9%.

Comparative Example 13

(Separation rating 2: acetone concentration 8%, crystallisation temperature 45°C)
With the same equipment as in Implementation Example 11 and carrying out the acylation reaction on the same scale of D-phenylalanine, the nateglinide containing slurry was obtained (727 kg). This was regulated to an acetone content of 8 wt %, heated at 45°C and stirred for 17 hours when it was cooled to 30°C. When the slurry was examined under the microscope there was almost no cohesion.

The whole slurry (1200 L) was divided into four batches of roughly 300 L, each of which was centrifuged to separate the solid from the liquid. the crystals from each separation were washed with water (110 L). From addition of the rinse liquid until there was no more filtrate required an average of about 30 minutes.

The weight of total moist crystals obtained from the separation in three batches was 162.3 kg, and the average loss in weight of these crystals after drying was 60.8 %.

The results of Implementation Examples 2 to 11 and Comparative Examples 3 to 13 are collected and shown in Table 1.

Table 1

	Acetone conc. (wt %)	Crystallin. Temp (°C)	Precipitation	Microscopic Observation
CE 3	8	45	0	like CE 1
CE 4	8	55	0	like CE 1
IE 2	10	70	+	like IE 1
CE 5	11.5	57	0	like CE 1
IE 3	12	65	+	like IE 1
IE 4	12	70	+	like IE 1
CE 6	13	55	0	like CE 1
IE 5	13	60	+	like IE 1
CE 7	13.5	73	oiling	oiling
CE 8	14	50	0	like CE 1
IE 6	14	72	+	like IE 1
CE 9	14.5	73	oiling	oiling
CE 10	14.5	78	oiling	oiling
IE 7	14.6	66	+	like IE 1
IE 8	15	60	+	like IE 1
IE 9	16	65	+	like IE 1
IE 10	16	67	+	like IE 1
CE 11	20	50	0	like CE 1
IE 11	20	58	+	like IE 1
CE 12	22	65	oiling	oiling
CE 13	22	73	oiling	oiling

(BS: IE = Implementation Example; CE = Comparative Example;
+ = there is precipitation; 0 = there is no precipitation)

It is clear from the results of the above Implementation and Comparative Examples that by crystallizing out the crystals using the precipitation conditions (described) in the manufacturing method of this Invention, filterable satisfactory crystals are formed. In an industrial scale preparation also, it becomes possible to isolate nateglinide crystals efficiently from the reaction mixture.

Claims

(Patent p. 10, Adobe p. 11)

Scope of the Claims

1. A process for producing nateglinide crystals which comprises reacting trans-4 isopropylcyclohexylcarbonyl chloride with D-phenylalanine in a mixed solvent consisting of a ketone solvent and water in the presence of alkali to obtain a reaction mixture containing nateglinide, adding an acid to the reaction mixture to acidify it and regulating the temperature to 58 - 72°C and the concentration of the solvent ketone to more than 8% and less than 22% for crystallisation to occur.
2. A process according to Claim 1 above where the regulation of the ketone solvent concentration is carried out by adding the above-mentioned ketone solvent to the above-mentioned reaction mixture.
3. A process according to Claim 1 above where regulation of the above-mentioned ketone solvent concentration is regulated by adding acetone to the acylation reaction mixture.
4. A process according to Claim 1 above where, the above-mentioned ketone solvent in general being acetone, the acetone concentration in the reaction mixture at the time of the above-mentioned crystallisation is 12 - 16 wt %.
5. A process according to Claim 1 above where the above-mentioned crystals are H-form crystals.
6. A process for producing nateglinide H-form crystals which comprises reacting trans-4 isopropylcyclohexylcarbonyl chloride with D-phenylalanine in a mixed solvent of acetone and water in the presence of alkali to obtain a reaction mixture containing nateglinide, adding an acid to the reaction mixture to acidify it and regulating the temperature to 58 - 72°C and the concentration of the solvent ketone to more than 8% and less than 22% and crystallising.
7. A process according to Claim 6 above where the regulation of the above-mentioned acetone concentration is carried out by adding acetone to the above-mentioned acylation reaction mixture.
8. A process according to Claim 6 above where, during the above-mentioned separation of the crystals, the acetone concentration is 12-16 wt % .
9. Nateglinide crystals obtained by the method described in Claim 1.
10. The crystals recorded in Claim 9 in which in which these crystals have an average major axis of over 1 mm and an average minor axis of over 0.1 mm.

11. The crystals recorded in Claim 9 where the above-mentioned crystals are H-form.
12. Nateglinide H-form crystals as obtained by the method recorded in Claim 6.
13. H-Form crystals as recorded in Claim 12 in which these crystals have an average major axis of over 1 mm and an average minor axis of over 0.1 mm.